

Helsinki 11.08.99

09/701547
PCT/FI 99/00511

REC'D 06 SEP 1999

ETUOIKEUSTODISTUS
PRIORITY DOCUMENT

WIPO PCT



Hakija
Applicant

LEIRAS OY
Turku

Patenttihakemus nro
Patent application no

981506

Tekemispäivä
Filing date

30.06.98

Kansainvälinen luokka
International class

C 08G

Keksinnön nimitys
Title of invention

"Elastomeerikompositio ja sen valmistusmenetelmä"

Täten todistetaan, että oheiset asiakirjat ovat tarkkoja jäljennöksiä patentti- ja rekisterihallitukselle alkuaan annetuista selityksestä, patenttivaatimuksista, tiivistelmästä ~~xxxxxxxxxxxxxx~~.

This is to certify that the annexed documents are true copies of the description, claims, abstract ~~xxxxxxxxxxxxxx~~ originally filed with the Finnish Patent Office.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)


Pirjo Kalla
Tutkimussihteeri

Maksu 365,- mk
Fee 365,- FIM

Osoite: Arkadiankatu 6 A
Address: P.O.Box 1160
FIN-00101 Helsinki, FINLAND

Puhelin: 09 6939 500
Telephone: + 358 9 6939 500

Telefax: 09 6939 5204
Telefax: + 358 9 6939 5204

21

ELASTOMEERIKOMPOSITIO JA SEN VALMISTUSMENETELMÄ

Keksinnön kohteena on lääkeaineiden läpäisynopeuden säätämiseen tarkoitettu siloksaanipohjainen elastomeerikompositio ja menetelmä sen valmistamiseksi.

TUNNETTU TEKNIIRKA

- 5 Polysiloksaanit, erityisesti polydimetyylisiloksaani (PDMS) soveltuvat hyvin käytettäväksi lääkeaineiden läpäisynopeutta säätelevänä kalvona tai matriisina erilaisissa lääkemuodoissa, varsinkin implantaateissa ja IU-systeemeissä. Polysiloksaanit ovat fysiologisesti inerttejä ja laaja ryhmä
- 10 lääkeaineita pystyy läpäisemään polysiloksaanikalvoja, joilla on myös vaadittavat lujuusominaisuudet.

Kirjallisuudesta on tunnettua, että polyetyleenioksidi- eli PEO-ryhmien lisääminen PDMS-polymeeriin voi lisätä lääkeaineiden läpäisynopeutta. Julkaisussa KL Ullman et al.,

- 15 Journal of Controlled Release 10 (1989) 251-260, kuvataan PEO:ta ja PDMS:ää sisältävästä blokkikopolymeeristä valmistettuja kalvoja ja erilaisten steroidien penetraatiota näiden kalvojen läpi. Julkaisussa todetaan, että blokkipolymeerin lisääntyvä PEO-määrä on omiaan lisäämään hydrofiilisten steroidien läpäisyä kun taas lipofiilisten steroidien läpäisy laskee. Julkaisussa kuvattu blokkikopolymeeri on rakenteeltaan ja valmistukseltaan erittäin monimutkainen eikä voisi näin ollen tulla kysymykseen laajemmassa teknisessä tuotannossa.

25 KEKSINNÖN TARKOITUS

Keksinnön tarkoitus on aikaansaada elastomeerikompositio, joka on helppo valmistaa, jonka läpi lääkeaine kulkee halutulla nopeudella ja joka antaa kalvolle vaadittavat mekaaniset ominaisuudet.

- 30 Keksinnön tarkoitus on erityisesti aikaansaada elastomeeri-

kompositio, jonka läpi hormonaalista vaikutusta omaavien lääkeaineiden läpäisynopeus on säädeltävissä.

YHTEENVETO KEKSINNÖSTÄ

- Keksinnön kohteena on siten lääkeaineiden läpäisynopeuden
- 5 säätämiseen tarkoitettu siloksaanipohjainen vähintään yhtä elastomeeria ja mahdollista ei-silloitettua polymeeriä sisältävä elastomeerikompositio. Tunnusomaista keksinnölle on, että se sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä ja että polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät elastomeerissä tai
- 10 polymeerissä polysiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut lohkot tai oksat ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pii-hiilisidos-
- ten välityksellä, tai näiden esiintymismuotojen seoksena.

- Keksinnön kohteena on myös menetelmä lääkeaineiden lä-
- 15 päisynopeuden säätämiseen tarkoitettun polyalkyleenioksidi-
- ryhmiä sisältävän siloksaanipohjaisen elastomeerin valmis-
- tamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että a) silloite-
- taan katalyytin läsnäollessa vinyylifunktionaalinen poly-
- meerikomponentti ja hydridifunktionaalinen polymeeri-
- 20 komponentti, tai että b) silloitetaan peroksidikatalyytin
- läsnäollessa polymeerikomponentti.

KEKSINNÖN TARKEMPI KUVAUS

Elastomeerikomposition yleiskuvaus

- Käsite "elastomeerikompositio" voi tarkoittaa yhtä ainoata
- 25 elastomeeria, jolloin polyalkyleenioksidiryhmiä sisältävät polysiloksaaniyksiköt esiintyvät kyseisessä elastomeerissä.

- Toisen vaihtoehdon mukaan elastomeerikompositio voi koostua kahdesta, toisiinsa lomittain sisään menevästä elastomeeristä. Tällöin ensimmäinen elastomeeri sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä siten, että polyalkyleenioksidiryhmät
- 30 esiintyvät mainitussa elastomeerissä joko polysiloksaaniyk-

- sikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pii-hiilisidosten välityksellä. Polyalkyleenioksidit voivat myös esiintyä äsken mainittujen vaihtoehtojen seoksena. Toinen elastomeeri voi olla siloksaanipohjainen elastomeeri, sopivasti polydimetyylisiloksaanipohjainen elastomeeri. Mainittu toinen elastomeeri voi myös mahdollisesti sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä. Nämäkin polyalkyleenioksidiryhmät voivat esiintyä joko
- 5
- 10 polydimetyylisiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polydimetyylisiloksaaniyksikköihin pii-hiilisidosten välityksellä. Polyalkyleenioksidit voivat tässäkin elastomeerissä myös esiintyä äsken mainittujen
- 15 vaihtoehtojen seoksena.

- Vielä kolmannen vaihtoehdon mukaan elastomeerikompositio voi olla seos, joka käsittää siloksaanipohjaisen elastomeerin, joka esimerkiksi koostuu PDMS:stä, ja vähintään yhden suoraketjuisen, polyalkyleenioksidiryhmiä sisältävän polysiloksaanikopolymeerin. Tällöin polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät mainitussa polymeerissä joko polysiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pii-hiilisidosten välityksellä. Polyalkyleenioksidiryhmät voivat tietenkin esiintyä polymeerissä myös äsken mainittujen esiintymismuotojen seoksena. Tässä vaihtoehdossa myös siloksaanipohjainen elastomeeri voi sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä, jolloin nämä polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät elastomeerissä joko polysiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut lohkot tai oksat ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pii-hiilisidosten välityksellä. Polyalkyleenioksidiryhmät voivat myös esiintyä äsken mainittujen esiintymismuotojen seoksena.
- 20
- 25
- 30
- 35 Luonnollisesti elastomeerikompositio voi myös koostua kahdesta, toisiinsa lomittain sisään menevästä elastomeeristä

4

kuten edellä, ja vähintään yhdestä suoraketjuisesta, polyalkyleenioksidiryhmiä sisältävästä polysiloksaanikopolymeristä.

5 Elastomeerikomposition polyalkyleenioksidiryhmät voivat sopivasti olla esimerkiksi polyetylenioksidiryhmiä (PEO-ryhmiä).

Elastomeerikomposition polysiloksaaniyksiköt ovat suositeltavasti ryhmiä, joiden kaava on



- 10 jossa R' ja R'' ovat
- osittain vapaita ryhmiä, jotka ovat samoja tai erilaisia ja jotka ovat alempi alkyyli- tai fenyyli- tai jollain mainittu alkyyli- tai fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituuton, tai alkoksiterminoituja polyalkyleenioksidiryhmiä, joiden kaava on

R

-R³-O-(CH-CH₂-O)_m-alk, jossa alk on alkyyli-ryhmä, sopivasti metyyli, R on vety tai alempi alkyyli, m on 3...30, ja R³ on suora tai haarautunut C₂ - C₆ -alkyyli-ryhmä,

- 20 - osittain vety- tai alkyleeniryhmien pohjista muodostuneita sidoksia muihin elastomeerissa oleviin polymeeriketjuihin, ja
- mahdollisesti osittain reagoimatta jääneitä ryhmiä, kuten vety, vinyyli tai vinyyliterminoitu alkeeni, ja
- 25 - q on 1...3000.

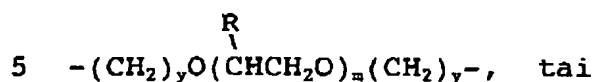
Käsite "alempi alkyyli" tarkoittaa tässä ja yleisesti tämän keksinnön kuvauksessa C₁ - C₆ -alkyyli-ryhmiä.

Yllä mainitut vapaat R' ja R'' -ryhmät ovat sopivasti

30 alempi alkyyli-ryhmä, suositeltavasti metyyli.

5

Erään suositeltavan suoritusmuodon mukaisesti polyalky-
leenioksidiryhmät esiintyvät elastomeerissa polyalky-
leenioksidilohkojen muodossa, joiden kaava on



jossa R on vety, alempi alkyyli tai fenyyli,

R₁ on vety tai alempi alkyyli, y on 2...6 ja m on 3...30.

- 10 Elastomeerikompositio sisältää sopivasti täyteainetta,
kuten amorfista silikaa, jotta kalvo saisi riittävää lu-
juutta.

Elastomeerikomposition valmistusmenetelmän yleiskuvaus

- 15 Suositeltavan vaihtoehdon mukaan valmistetaan uusi elasto-
meeri silloittamalla katalyytin läsnäollessa vinyylifunk-
tionaalinen polymeerikomponentti ja hydridifunktionaalinen
polysiloksaanikomponentti.

- 20 Silloituksella tarkoitetaan hydridifunktionaalisen po-
lysiloksaanikomponentin additioreaktiota vinyylifunktio-
naalisen polymeerikomponentin hiili-hiili -kaksoissidok-
seen.

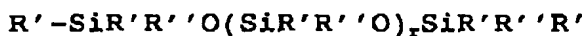
- 25 Toisen vaihtoehdon mukaan valmistetaan elastomeeri siten,
että silloitetaan polymeeri peroksidikatalyytin läsnäolles-
sa. Tällöin vinyyli- tai metyyli-ryhmät reagoivat keskenään
ja muodostavat hiili-hiili-sidoksia. Silta voi myös muodos-
tua kahden metyyli-ryhmän välille tai kahden vinyyli-ryhmän
välille.

Silloitusta varten valitaan suositeltavasti komponenttien
määrät siten, että hydridien ja kaksoissidosten moolimäärien

suhde on vähintään 1.

Vinyylifunktionaalinen polymeerikomponentti voi olla

a) vinyylifunktionaalinen polysiloksaani, jonka kaava on



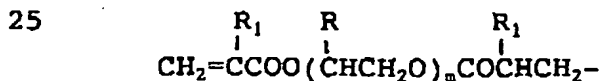
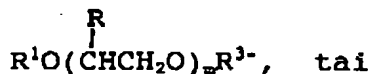
5. jossa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyyliryhmä, tai fenyyyliryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyyliryhmä voi olla substituoitu tai substituimaton, ja jossa osa substituentaista R' ja/tai R'' on korvattu vinyyyliryhmillä, ja r on 1...27000, tai

10 b) alkeeniterminoitu polysiloksaanipohjainen blokkikopolymeeri, jonka kaava on



15 A = -(SiR'R'O)_qSiR'R'-, jossa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyyliryhmä tai fenyyyliryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyyliryhmä voi olla substituoitu tai substituoinaton;

B on polyalkyleenioksidi, jonka kaava on



7

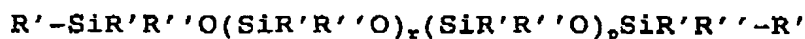
jossa

R on vety, alempi alkyyli tai fenyyli, R_1 on vety tai alempi alkyyli, R^3 ja R^4 ovat samoja tai erilaisia ja ovat suoraketjuisia tai haarautuneita $C_2 - C_6$ alkyyliryhmiä, R^1 on suoraketjuinen tai haarautunut $C_2 - C_6$ alkyleenryhmä, m on 3...30, q on 1...3000, ja x on 0...100, tai

5

c) vinyylifunktionaalinen polysiloksaanikopolymeeri, jonka kaava on

10



- jossa ensimmäisessä lohkoissa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyliryhmä, tai fenyyliiryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyliiryhmä voi olla substituoitu tai substituoinaton, ja jossa osa substituenteista R' ja/tai R'' on korvattu vinyyliryhmillä, ja r on 1...27000, ja

15

- jossa toisessa lohkoissa R' on alempi alkyyliryhmä, tai alkoksiterminoitu polyalkyleenioksidiryhmä, jonka kaava on

20

R
- $R^3-O-(CH-CH_2-O)_m$ -alk, jossa alk on alkyyliryhmä, sopivasti metyyli, R on vety tai alempi alkyyliryhmä, R^3 on suora tai haarautunut $C_2 - C_6$ -alkyyli ja m on 3...30, tai R' on fenyyliiryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyliiryhmä voi olla substituoitu tai substituoinaton, ja R'' on alempi alkyyli tai fenyyliiryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyliiryhmä voi olla substituoitu tai substituoinaton ja p on 1...5000, tai

25

30

d) dialkyleenieetteri, jonka kaava on



elastomeeri ensimmäisen elastomeerin läsnäollessa. Näin ollen toinen elastomeeri tulee tunkeutumaan ensimmäisen elastomeerin läpi.

- Elastomeerikompositio, joka sisältää elastomeerin ja suora-
- 5 ketjuisen polymeerin valmistetaan esimerkiksi sekoittamalla vinyylifunktionaalinen polymeerikomponentti, hydridifunktionaalinen polymeerikomponentti ja polymeeri, jolla ei ole vinyyli- tai hydridiryhmiä. Silloituksessa vinyylifunktionaalinen polymeerikomponentti ja hydridifunktionaalinen
- 10 polymeerikomponentti muodostavat elastomeerin, mutta se polymeerikomponentti, jolla ei ole mainittuja funktionaalisia ryhmiä, ei osallistu silloitusreaktioon, vaan se jää suoraketjuisena elastomeerin sisään.

KOKEELLINEN OSA

- 15 Keksintöä selostetaan tarkemmin seuraavassa esimerkkien avulla.

- Valmistettiin erityyppisiä (A - J) elastomeerikompositioita. Useimmista kompositiotyypeistä valmistettiin eri kompositioita, jotka erosivat toisistaan PEO-määrän suhteen. Eri
- 20 kompositioita edustavat elastomeerikalvot testattiin eri lääkeaineiden läpäisynopeuden suhteen.

Valmistetut elastomeerikompositiot

- Seuraavassa kuvatuissa elastomeerikompositioissa A - H käytettiin silloittamiseen, eli verkkorakenteen aikaansa-
- 25 miseksi vinyyliryhmien ja silyylihydridiryhmien välistä additioreaktiota. Silloittajana toimiva hydridifunktionaalinen siloksaanipolymeeri sisälsi vähintään kaksi Si-H ryhmää, jotka reagoivat silloitettavan polymeerin hiilihiili kaksoissidoksen kanssa. Elastomeerikompositioista I
- 30 ja J tehdyt kalvot valmistettiin käyttämällä silloitukseen peroksidia katalyyttinä, jolloin vinyyli- tai metyyli-ryhmät reagoivat muodostaen hiili-hiili-sidoksia.

- Kaikissa kompositioityypeissä, paitsi kompositiotyypeissä A, D, F ja H valmistettiin aluksi peruspolymeerimassa, jolloin kaikki vinyylipitoiset polymeerit sekä täyteaineet
- 5 tai täyteainetta sisältävät vinyylipitoiset polymeerit sekoitettiin keskenään. Täyteaineena käytettiin silikaa. Kompositiotyypeissä A, D, F ja H oli vain yksi vinyylipitoinen polymeeri kussakin, joten ne olivat itsessään peruspolymeereja. Peruspolymeerimassa jaettiin osiin I ja II.
- 10 Osaan I lisättiin katalyytti ja osaan II silloittaja ja inhibiittori. Osat I ja II yhdistettiin juuri ennen silloittamista. Saatu massa silloitettiin lämpötilassa, joka oli korkeampi kuin inhibiittorin hajoamislämpötila ja jossa silloittumisreaktio tapahtui halutulla nopeudella.
- 15 Kompositioista voidaan valmistaa myös suoraan yhdessä vaiheessa massa, jolloin aineet voidaan lisätä järjestyksessä vinyylipitoiset polymeerit, inhibiittori, katalyytti, ja silloittaja.
- Seuraavassa taulukossa on kuvattu eri kompositiotyyppien
- 20 mukaiset elastomeerikalvot ja niiden lähtöaineet.

Taulukko 1

Kompositio- tyyppi	Peruspolymeeriseoksen sisältämät vinyyliryhmiä sisältävät polymeerit	Silloittaja
A	α,ω -divinyylieetteri polyetylenioksidi-polydimetyylisiloksaani multilohkokopolymeeri (PEO-(-PDMS-PEO) _n)	Hydridifunktionaalinen siloksaani
B	PEO-(PDMS-PEO) _n ja täyteaineistettu siloksaanipolymeeri	Hydridifunktionaalinen siloksaani
C	PEO-(PDMS-PEO) _n yhdessä tai erikseen täyteaineistetun tai -aineistamattoman siloksaanipolymeerin kanssa	α,ω -bis(dimetyylisilylihydridi)-polydimetyylisiloksaani-polyetyleenidioksidi multilohkokopolymeeri (PDMS-(PEO-PDMS) _n) yhdessä tai erikseen hydridifunktionaalisen siloksaanin kanssa
D	α,ω -divinyylieetteri polyetylenioksidi (PEODIVI)	Hydridifunktionaalinen siloksaani
E	PEODIVI ja täyteaineistettu tai -aineistamaton siloksaanipolymeeri	Hydridifunktionaalinen siloksaani
F	PEO oksastettu dimetyylisiloksaanimetyylivinyylisiloksaani kopolymeeri (PDMS-PEO oksaskopolymeeri)	Hydridifunktionaalinen siloksaani
G	PDMS-PEO oksaskopolymeeri ja täyteaineistettu tai -aineistamaton siloksaanipolymeeri	Hydridifunktionaalinen siloksaani
H	α,ω -diallylieetteri polyetylenioksidi-polydimetyylisiloksaani multilohkokopolymeeri (APEO-(-PDMS-APEO) _n)	Hydridifunktionaalinen siloksaani
I	PEO-(PDMS-PEO) _n ja täyteaineistettu tai -aineistamaton siloksaanipolymeeri	Peroksidi
J	PDMS-PEO oksaskopolymeeri yhdessä tai erikseen täyteaineistetun tai -aineistamattoman siloksaanipolymeerin kanssa	Peroksidi

ESIMERKKI 1

Kompositiotyypistä A valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

- α,ω -divinyylieetteri PEO-PDMS lohkokopolymeeri, jossa
5 PEO:n määrä oli 27.0 paino-% ja vinyylipitoisuus 0.186 mmol/g.
 - Platinakatalyytti Silopren U Katalysatoren Pt-D (Bayer AG), jossa oli platina-siloksaani-kompleksi vinyylipitoi-
10 % ja vinyylipitoisuus 0.5 mmol/g.
 - Silloittaja α,ω -di(trimetyylisilyyli) dimetyylisiloksa-
ni-hydrometyylisiloksaani (DMS-HMS) kopolymeeri Silopren U
Vernetzer 730 (Bayer AG), jonka Si-H-pitoisuus oli 7.1
15 mmol/g, moolimassa 2800 g/mol ja DMS ja HMS ryhmien suhde
on 1:1.
 - Inhibiittori 1-etinyyli-1-sykloheksanoli (ETCH, Aldrich),
jonka hajoamislämpötila oli +40°C.
- Lähtöaineena käytetty PEO(-PDMS-PEO)_n valmistettiin seuraa-
vasti:
- 20 Vedetöntä α,ω -divinyylieetteri polyetyleenioksidia (PEODI-
VI), jonka moolimassa oli 268 g/mol punnittiin 50 g kolmi-
kaulakolviin. Lisäksi samaan astiaan punnittiin 129,87 g
 α,ω -bis(dimetyylisilyylihydridi) polydimetyylisiloksaania
(PDMSDIH, $M_n = 717$ g/mol) ja 30 paino-% tislamalla kuivat-
25 tua tolueenia. Koska vinyyliryhmiä oli reaktiossa ylimäärin
(3 %), lopulliseen tuotteeseen saatiin vinyyliryhmät molem-
piin päihin, joka oli oleellista tulevan silloituksen kan-
nalta. Reaktioliuosta sekoitettiin magneettisekoittimella
200 rpm ja liuoksen läpi johdettiin kuivaa happea katalyy-

14

tin deaktivoitumisen estämiseksi. Reaktioliuos lämmitettiin 50 °C:een, jonka jälkeen katalyytti (Pt(0) divinyyli-tetrametyylidisiloksaani-kompleksi) lisättiin liuokseen septumin läpi. Platinan määrä oli 30 ppm laskettuna reaktioon osallistuvien lähtöaineiden määrästä. Tämän jälkeen polymerointia seurattiin IR:n avulla, kunnes reaktiot olivat lopussa (Si-H piikin katoaminen 2130 cm⁻¹ kohdalla), joka vei noin 4 h. Polymeroinnin loputtua tislattiin liuoksesta tolueni pois nostamalla lämpö 65 °C:een ja laskemalla paine 5 mbar:iin 1 h ajaksi.

Elastomeerivalmistuksessa valmistettiin aluksi kaksi massaa, osat I ja II. Osa I sisälsi PEO-(PDMS-PEO)_n ja platina-katalyyttiä. Osa II sisälsi PEO-(PDMS-PEO)_n, silloittajan ja inhibiittorin. Osat I ja II yhdistettiin sekoittamalla juuri ennen silloittamista.

Kompositioesimerkin aineiden määrät lopullisessa silloitettavassa massassa olivat seuraavat:

- Peruspolymeeri PEO-(PDMS-PEO)_n 94.87 paino-%
- Platinakatalyytti 0.1 paino-%
- 20 - Silloittaja 5.00 paino-%
- Inhibiittori 0.03 paino-%

Osa I valmistettiin kammiosekoittimella. Sekoituspesään punnittiin 5.489 g peruspolymeeriä ja 0.011 g platinakatalyyttiä. Aineita sekoitettiin kunnes massa oli homogeenistä.

Silloittaja ja inhibiittori yhdistettiin keskenään ennen osa II:een sekoittamista. Silloittaja-inhibiittori-seos valmistettiin punnitsemalla 0.059 g ETCH:ta ja 9,941 g Silopren U Vernetzer 730:tä lasiastiaan ja sekoittamalla seosta + 37 °C:n vesihauteessa, kunnes ETCH oli täysin liennut silloittajaan. Inhibiittorin määrä seoksessa oli 0.59 paino-%.

15

Osa II valmistettiin kammiosekoittimella. Kammiosekoittimen vaippa jäähdytettiin vesikierrolla alle huoneenlämmön, jolloin kitkasta aiheutunut lämpötilannousu ei noussut inhibiittorin hajoamislämpötilaan. Sekoituspesään punnittiin
5 4.947 g PEO-PDMS lohkokopolymeeria ja 0.553 g silloittaja-inhibiittoriseosta. Aineita sekoitettiin kunnes massa oli homogeenista.

Osat I ja II yhdistettiin juuri ennen silloittamista, jolloin 5 grammaa osa I:tä ja 5 grammaa osa II:ta punnittiin kammiosekoittimen sekoitustilaan. Aineita sekoitettiin
10 kunnes massa oli homogeenista. Massa otettiin talteen ja vedettiin vakuumiin ilmakuplien poistamiseksi. Massasta punnittiin neljä kertaa 2.0 g:aa seosta, jotka peräjälkeen silloitettiin kuumapuristimella.

15 Punnittu massa asetettiin kahden FEP-irroituskalvon väliin keskelle pyöreää 0.4 mm:n paksuista metallimuottia, jonka sisähalkaisija oli 8 cm. Massa asetettiin muottien ja FEP-kalvojen kanssa kuumapuristimen puristuspintojen väliin, jotka oli valmiiksi kuumennettu +115°C:n lämpötilaan.
20 Pinnat puristettiin yhteen ja pidettiin 200 barin paineessa puristettuna 5 minuutin ajan. Puristus avattiin ja kalvon annettiin asettua huoneenlämmössä 24 tuntia. Kalvoista leikattiin stanssileikkurilla pyöreitä testikappaleita, joiden halkaisija oli 22 mm.

25 ESIMERKKI 2

Kompositiotyyppistä B valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

PEO(-PDMS-PEO)_n oli sama kuin esimerkissä 1, paitsi että PEO:n määrä oli nostettu 28.0 paino-%:iin ja vinyylipitoisuus 0.24 mmol/g:aan nostamalla PEODIVI:n suhteellista
30 määrää lohkokopolymerin synteesissä.

16

- Katalyytti, silloittaja ja inhibiittori olivat samat kuin esimerkissä 1.

- Täyteaineistettu siloksaanipolymeeri oli silika-täytteen dimetyylisiloksaani-vinyylimetyylisiloksaani (DMS-VMS) 5 kopolymeeri, jonka moolimassa oli $M_n = 400\,000$ g/mol. Seoksen vinyylipitoisuus oli 0.011 mmol/g. Silikaa oli polymeerin seassa 36 paino-% ja silika oli pintakäsitelty α, ω -bis(dimetyylihydroksisilyyli) polydimetyylisiloksaanilla ($M = 520$ g/mol), jota oli seoksessa 12 paino-%.

10 Kompositioesimerkin aineiden määrät olivat seuraavat:

- PEO(-PDMS-PEO)_n 32.8 paino-%
- Silika-täytteen DMS-VMS -kopolymeeri 60.9 paino-%
- Platinakatalyytti 0.1 paino-%
- Silloittaja 6.19 paino-%
- 15 - Inhibiittori 0.03 paino-%

Aluksi valmistettiin peruspolymeeriseos kammiosekoittimella. Sekoituspesään punnittiin 4.2 grammaa PEO(-PDMS-PEO)_n lohkopolymeeria ja 7.8 grammaa silika-täyteaineista DMS-VMS kopolymeeria. Aineita sekoitettiin kunnes massa oli homogeenista. 20

Osa I valmistettiin kuten esimerkissä 1.

Silloittajan ja inhibiittorin yhdistäminen tehtiin kuten esimerkissä 1 ennen osaan II sekoittamista, paitsi että ETCH:a punnittiin 0.048 g ja Silopren U Vernetzer 730:ä 25 9.952 g. Inhibiittorin määrä seoksessa oli 0.48 paino-%.

Osa II valmistettiin kuten esimerkissä 1, paitsi että peruspolymeeriseosta punnittiin 4.816 grammaa ja silloittaja-inhibiittori-seosta 0.684 grammaa.

Osat I ja II yhdistettiin kuten esimerkissä 1. Massasta 30 punnittiin neljä kertaa 2.1 g:aa seosta, jotka peräjäälkeen

silloitettiin kuumapuristimella, kuten esimerkissä 1.

ESIMERKKI 3

Kompositiotyyppistä C valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

- 5 - PEO(-PDMS-PEO)_n oli sama kuin esimerkissä 2. Katalyytti ja inhibiittori olivat samat kuin esimerkeissä 1 ja 2.
- Silika-täytteinen dimetyylisiloksaani-vinyylimetty-lisiloksaani (DMS-VMS) kopolymeeri oli sama kuin esimerkissä 2.
- 10 - Silloittajana käytettiin PDMS-(-PEO-PDMS)_n kopolymeeria, jonka Si-H pitoisuus oli 0.26 mmol/g ja PEO:n määrä oli siinä 23.6 paino-%.

Mainittu silloittaja valmistettiin seuraavasti:

- Vedetöntä α,ω -divinyylieetteri polyetyleenioksidia (PEODI-
15 VI), jonka moolimassa oli 246.3 g/mol, punnittiin 40 g kolmikaulakolviin. Lisäksi samaan astiaan punnittiin 129.4 g α,ω -bis(dimetyylisilyylihydridi) polydimetyylisiloksaania (PDMSDIH, $M_n = 717$ g/mol) ja 30 paino-% tislamalla kuivatua tolueenia. Koska dimetyylisilyylihydridiryhmiä oli
20 reaktiossa ylimäärin (10 %), saatiin lopulliseen tuotteeseen dimetyylisilyylihydridiryhmät molempiin päihin. Reaktioliuosta sekoitettiin magneettisekoittimella 200 rpm ja liuoksen läpi johdettiin kuivaa happea katalyytin deaktivoitumisen estämiseksi. Reaktioliuos lämmitettiin 50 °C:een,
25 jonka jälkeen katalyytti (Pt(0) divinyyli-tetramettyl-lisiloksaani-kompleksi) lisättiin liuokseen septumin läpi. Platinan määrä oli 30 ppm laskettuna reaktioon osallistuvien lähtöaineiden määrästä. Tämän jälkeen polymerointia seurattiin IR:n avulla, kunnes reaktiot olivat lopussa
30 (vinyylipiikin katoaminen 1600 cm⁻¹ kohdalla), joka vei noin

18

4 h. Polymeroinnin loputtua tislattiin liuoksesta tolueeni pois nostamalla lämpötila 65 °C:iin ja laskemalla paine 5 mbar:iin 1 h ajaksi.

Kompositioesimerkin aineiden määrät ovat seuraavat:

- 5 - PEO(-PDMS-PEO)_n 1.10 paino-%
- Silika-täytteinen DMS-VMS 85.50 paino-%
- Platinakatalyytti 0.10 paino-%
- Silloittaja α, ω -bis-(dimetyylisilyylihydridi) PEO-PDMS 13.27 paino-%
- 10 - Inhibiittori 0.03 paino-%

Aluksi valmistettiin peruspolymeeriseos kammiosekoittimella. Sekoituspesään punnittiin 0.15 grammaa α, ω -divinyylietteri PEO-PDMS lohkokopolymeeria ja 11.85 grammaa silika-täyteaineista DMS-VMS kopolymeeria. Aineita sekoitettiin 15 kunnes massa oli homogeenista.

Osa I valmistettiin kuten esimerkissä 1. Silloittajan ja inhibiittorin yhdistäminen tehtiin kuten esimerkissä 1 ennen osaan II sekoittamista, paitsi että ETCH:a punnittiin 0.022 g ja PDMS-(PEO-PDMS)_n lohkokopolymeeria 9.978 g Ver-
20 netzer 730 sijaan. Inhibiittorin määrä seoksessa oli 0.22 paino-%.

Osa II valmistettiin kuten esimerkissä 1, paitsi että peruspolymeeriseosta punnittiin 4.04 grammaa ja silloittaja-inhibiittori-seosta 1.46 grammaa.

25 Osat I ja II yhdistettiin kuten esimerkissä 1. Massasta punnittiin neljä kertaa 2.1 g:aa seosta, jotka peräjälkeen silloitettiin kuumapuristimella kuten esimerkissä 1.

ESIMERKKI 4

Kompositiotyyppistä D valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

- α,ω -divinyylieetteri polyetyleenioksidi (PEODIVI) (poly-
5 ethyleneglycol divinyl ether, Aldrich, $M_n=240$ g/mol). Tit-
rauksella saatu vinyylimäärä 7.4 mmol/g.
- Katalyytti Gelest SIP 6831.0, platina-siloksaani-komplek-
si ksyleenissä, platinapitoisuus 2.25 paino-%.
- Silloittaja ja inhibiittori olivat samat kuin esimerkissä
10 1.

Kompositioesimerkin aineiden määrät ovat seuraavat:

- PEODIVI 52.231 paino-%
- Platinakatalyytti 0.045 paino-%
- Silloittaja 47.694 paino-%
- 15 - Inhibiittori 0.030 paino-%

Aluksi valmistettiin silloittaja-inhibiittori-seos kuten
esimerkissä 1, paitsi että inhibiittoria punnittiin 0.0063
grammaa ja silloittajaa 9.9937 grammaa. Inhibiittorin määrä
seoksessa oli 0.063 paino-%.

- 20 Sekoitettiin 5.2231 grammaa PEODIVI:ä ja 0.0045 grammaa
platinakatalyyttiä keskenään lasiastiassa. Joukkoon sekoi-
tettiin 4.772 grammaa silloittaja-inhibiittori-seosta.

- 25 Massasta punnittiin kahdeksan kertaa 0.8 g:aa seosta tasa-
pohjaisiin halkaisijoiltaan 5 cm:n alumiinivuokiin, joissa
oli FEP-kalvo pohjalla. Vuoat laitettiin 100 mbar:in vakuu-
miin +115 °C:n lämpötilaan 15 minuutiksi. Saadusta elasto-
meerista leikattiin testikappaleet.

ESIMERKKI 5

Kompositiotyypistä E valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

- PEODIVI, sama kuin esimerkissä 4.
- 5 - DMS-VMS -kopolymeeri, sama kuin esimerkissä 2.

Katalyytti, silloittaja ja inhibiittori olivat samat kuin esimerkissä 1.

Kompositioesimerkin aineiden määrät olivat seuraavat:

- PEODIVI 11.37 paino-%
- 10 - DMS-VMS kopolymeeri 64.46 paino-%
- Platinakatalyytti 0.1 paino-%
- Silloittaja 24.03 paino-%
- Inhibiittori 0.03 paino-%

- 15 Aluksi valmistettiin silloittaja-inhibiittori-seos kuten esimerkissä 1, paitsi että inhibiittoria punnittiin 0.0125 grammaa ja silloittajaa 9.9875 grammaa. Inhibiittorin määrä seoksessa oli 0.125 paino-%.

- 20 Sekoitettiin 1.138 grammaa PEODIVI:ä ja 6.446 grammaa DMS-VMS -kopolymeeria kamniosekoittimella keskenään. Lisättiin 0.01 grammaa platinakatalyyttiä ja sekoitettiin homogeeniseksi. Lisättiin 2.406 grammaa silloittaja-inhibiittori-seosta ja sekoitettiin homogeeniseksi.

- 25 Massasta punnittiin neljä kertaa 2.1 g:aa seosta, jotka peräjäälkeen silloitettiin kuumpuristimella kuten esimerkissä 1.

21

ESIMERKKI 6

Kompositiotyypistä F valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

- PDMS-PEO oksaskopolymeeri, jonka vinyylipitoisuus oli
5 0.0743 mmol/g ja PEO:n määrä oli 1.28 paino-%.

- Katalyytti, silloittaja ja inhibiittori olivat samat kuin kompositiossa A.

Käytetty PDMS-PEO oksaskopolymeeri valmistettiin seuraavasti:

- 10 Punnittiin 600 g oktametyyli syklotetrasiloksaania (D_4),
9.28 g poly(dimetyylisiloksaani)-poly(etyleenioksidi)
oksaskopolymeeriä (Gelest, DBE-821, jossa oli 80 paino-%
PEO:ta), 6,18 g dimetyylivinyylisilyyli pääteryhmitettyä
PDMS:ia (end-blocker, Bayer Silopren U2) ja 3.1 g tetrame-
15 tyylitetravinyylisyklotetrasiloksaania. Typetettiin reaktori,
kaadettiin punnitut kemikaalit sisään ja aloitettiin sekoitus.
Nostettiin reaktorin sisälämpötila 135 °C:een ja lisättiin
katalyytti (kalium siloksanolaatti, 0.9 ml, 20 ppm K^+)
reaktioliuokseen. Reaktioliuoksen viskositeetti
20 lähti voimakkaaseen kasvuun ja 1 h kuluttua katalyytin
lisäämisestä voitiin katalyytti deaktivoida nostamalla
reaktorin paine 15 minuutiksi 2 bar:iin hiilidioksidilla.
Tämän jälkeen reaktioliuoksesta tislattiin kevyet sykliset
yhdisteet (13 paino-%) pois (10 mbar, 30 min, 135 °C).
25 Tuotteen $M_n = 190\ 000$ g/mol.

Kompositioesimerkin aineiden määrät olivat seuraavat:

- Peruspolymeeri PDMS-PEO oksaskopolymeeri 96.10 paino-%
- Platinakatalyytti 0.5 paino-%
- Silloittaja 3.06 paino-%
30 - Inhibiittori 0.34 paino-%

Silloittajan ja inhibiittorin yhdistäminen tehtiin kuten esimerkissä 1, paitsi että ETCH:a punnittiin 1.0 g ja Silopren U Vernetzer 730:ä 9.0 g. Inhibiittorin määrä seoksessa oli 10 paino-%.

- 5 Sekoitettiin keskenään 9.61 grammaa PDMS-PEO oksaskopolymeria ja 0.05 grammaa platinakatalyyttiä. Lisättiin 0.34 grammaa silloittaja-inhibiittori-seosta ja sekoitettiin homogeeniseksi.

- 10 Massasta punnittiin neljä kertaa 2.1 g:aa seosta, jotka peräjälkeen silloitettiin kuumpuristimella kuten esimerkissä 1.

ESIMERKKI 7

Kompositiotyypistä G valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

- 15 - PDMS-PEO oksaskopolymeeri oli sama kuin esimerkissä 6.
- DMS-VMS kopolymeeri oli sama kuin esimerkissä 2.
- Katalyytti, silloittaja ja inhibiittori olivat samat kuin esimerkissä 1.

Kompositioesimerkin aineiden määrät olivat seuraavat:

- 20 - PDMS-PEO oksaskopolymeeri 26.75 paino-%
- DMS-VMS kopolymeeri 72.31 paino-%
- Platinakatalyytti 0.10 paino-%
- Silloittaja 0.81 paino-%
- Inhibiittori 0.03 paino-%
- 25 Silloittajan ja inhibiittorin yhdistäminen tehtiin kuten esimerkissä 1, paitsi että ETCH:a punnittiin 0.36 g ja Silopren U Vernetzer 730:ä 9.64 g. Inhibiittorin määrä seoksessa oli 3.6 paino-%.

Sekoitettiin keskenään 2.675 grammaa PDMS-PEO oksaskopoly-
meeria ja 7.231 grammaa täyteaineistettua DMS-VMS kopoly-
meeria. Lisättiin 0.01 grammaa platinakatalyyttiä ja sekoitettiin homogeeniseksi. Lisättiin 0.084 grammaa silloittaja-
5 ja-inhibiittori-seosta ja sekoitettiin homogeeniseksi.

Massasta punnittiin neljä kertaa 2.1 g:aa seosta, jotka
peräjäälkeen silloitettiin kuumapuristimella kuten esimerkissä 1.

ESIMERKKI 8

10 Kompositiotyypistä H valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvon valmistamiseen käytetyt aineet:

- APEO-(-PDMS-APEO)_n, jossa PEO:n määrä oli 10.3 paino-% ja vinyylipitoisuus 0.063 mmol/g.
- Katalyytti oli sama kuin esimerkissä 4.
- 15 - Inhibiittori oli sama kuin esimerkissä 1.
- Silloittaja oli DMS-HMS kopolymeri, jossa on 22.5 paino-% metyylihydridisiloksaaniryhmiä (Gelest).

Käytetty APEO-(-PDMS-APEO)_n valmistettiin seuraavasti:

- Punnittiin vedetön α,ω -diallyyli polyetyleenioksidi (PEO-DIAL), jonka moolimassa oli 520 g/mol ja joka valmistettiin
20 julkaisua Mei-Hui, Yang, Laing-Jong, Li, and Tsang-Feng, Ho, Synthesis and Characterization of polymethylsiloxane/poly(ethylene glycol)monomethyl ether copolymers, J. Ch. Colloid & Interface Soc. 3(17),1994, 19-28 mukaillen, ja
25 α,ω -bis(dimetyylisilyylihydridi) polydimetyylisiloksaani (PDMSDIH, $M_n = 6000$ g/mol) kolmikaulakolviin. PEO-DIAL:n massa oli 1.38 g ($M_n = 520$ g/mol, 5.28 mmol allyyliryhmiä) ja PDMSDIH:n 12 g (4.8 mmol hydridiryhmiä), jolloin allyyliryhmien määrä oli 10 % suurempi kuin hydridiryhmien. Näin
30 varmistettiin α,ω -diallyyli-pääteryhmäinen lopputuote.

24

Lisäksi reaktioastiaan punnittiin tolueenia 45 paino-% (7.2 g). Reaktioseosta sekoitettiin magneettisekoittimella 200 rpm ja seosta kuplitettiin kuivalla hapella katalyytin deaktivoitumisen estämiseksi. Reaktioseoksen lämpötila
5 nostettiin 60 °C:een. Tämän jälkeen lisättiin katalyytti (Pt(0) divinyyli-tetrametyyldisiloksaani-kompleksi) reaktioliuokseen septumin läpi varovaisesti tippa kerrallaan. Platinan määrä oli 50 ppm laskettuna reagoivista lähtöaineista. Polymeroitumisen annettiin jatkua noin 6 h, jonka
10 jälkeen varmistettiin IR:llä, että polymerointi oli lopussa (Si-H piikin katoaminen 2130 cm⁻¹ kohdalta). Tolueenin poistislausta varten lämpötila nostettiin 65 °C:een ja paine laskettiin 5 mbar:iin 30 min ajaksi.

Kompositioesimerkin aineiden määrät ovat seuraavat:

- 15 - APEO-(-PDMS-APEO)_n 94.68 paino-%
- Platinakatalyytti 0.5 paino-%
- Silloittaja 4.7 paino-%
- Inhibiittori 0.12 paino-%

Sekoitettiin keskenään 3.0 grammaa APEO-(-PDMS-APEO)_n,
20 0.0158 grammaa katalyyttiä, 0.0038 g inhibiittoria ja 0.1489 g silloittajaa. Seoksesta poistettiin ilmakuplat ja silloitettiin kuumapuristimella 110°C:n lämpötilassa 15 minuutin ajan ja jälkikövetettiin 110°C:n lämpötilassa 15 minuuttia.

25 ESIMERKKI 9

Kompositiotyyppistä I valmistettu elastomeerikalvo

Elastomeerikalvoon käytetyt aineet:

- PEO-(PDMS-PEO)_n, jossa PEO:n määrä oli 5.0 paino-% ja jonka vinyylipitoisuus oli 0.04 mmol/g.
- 30 - silika-täyteaineistettu DMS-VMS kopolymeeri oli sama kuin esimerkissä 2.

- diklooribentsoyyliperoksidi (Perkadox PD50 S, Nusil).

Käytetty PEO-(PDMS-PEO)_n valmistettiin seuraavasti:

Vedetöntä α,ω -divinyylieetteri polyetyleenioksidia (PEODIVI), jonka moolimassa oli 240 g/mol punnittiin 0.528 g kolmikaulakolviin. Samaan astiaan punnittiin 10 g α,ω -bis(dimetyylisilyylihydridi)polydimetyylisiloksaania (PDMSDIH), jonka moolimassa oli 6000 g/mol. PDMSDIH sisälsi 0.04 painoprosenttia hydridi-ryhmiä, jolloin hydridiryhmien määrä oli 10 grammassa 4 mmol, ja PEODIVI vinyyliryhmien määrä oli 4.4 mmol. Koska vinyyliryhmiä oli reaktiossa ylimäärin (10 %), lopulliseen tuotteeseen saatiin vinyyliryhmät molempiin päihin, joka oli oleellista tulevan siloituksen kannalta. Lisäksi sekoituksen helpottamiseksi ja reaktion liiallisen kiivauden estämiseksi reaktioseokseen lisättiin tislamalla kuivattua tolueenia siten, että tolueenin osuus oli 30 paino-% (4.5 g). Reaktioliuosta sekoitettiin magneettisekoittimella 200 rpm ja liuoksen läpi johdatettiin kuivaa happea, mikä esti katalyytin muuttumista metalliseksi ja siten katalyytin deaktivoitumisen. Reaktioliuos lämmitettiin 50 °C:een, jonka jälkeen katalyytti (Pt(0) divinyyli-tetrametyyli-disiloksaanikompleksi) lisättiin seokseen septumin läpi. Platinan määrä oli 50 ppm laskettuna reaktioon osallistuvien lähtöaineiden määrästä. Katalyytin lisäys tehdään tipoittain, jolloin vältettiin hot-spotit reaktorissa. Katalyytin lisäyksen jälkeen reaktion annettiin jatkua 2 h. Tämän jälkeen varmistettiin IR:n avulla, että reaktio oli lopussa (Si-H piikin katoaminen 2130 cm⁻¹ kohdalla). Polymeroitumisen loputtua reaktioseos lämmitettiin 65 °C:een ja tolueeni tislattiin pois vakuumin (5 mbar) avulla 30 min aikana.

Kompositioesimerkin ainemäärät olivat seuraavat:

- PEO-(PDMS-PEO)_n, 4.9 paino-%
- silika-täyteaineistettu DMS-VMS kopolymeeri, 93.9 paino-%
- diklooribentsoyyliperoksidi (Perkadox PD50 S, Nusil), 1.2

26

paino-%

Sekoitettiin keskenään 0.5 grammaa PEO-(PDMS-PEO)_n ja 9.5 grammaa täyteaineistettua DMS-VMS kopolymeeria. Homogeeniseen massaan sekoitettiin 0.12 grammaa peroksidikatalyyttiä ja massa kovetettiin +115°C:n lämpötilassa ja 200 barin paineessa 5 minuuttia ja jälkikovetettiin +150°C:ssa 2 tuntia.

ESIMERKKI 10

Kompositiotyypistä J valmistettu elastomeerikalvo

10 Elastomeerin valmistamiseen käytetyt aineet:

- PDMS-PEO oksaskopolymeeri sama kuin esimerkissä 6
- Diklooribentsoyyliperoksidi Perkadox PD50 S, Nusil

Kompositioesimerkin ainemäärät olivat seuraavat:

- PDMS-PEO oksaskopolymeeri 98.8 paino-%
- 15 - Diklooribentsoyyliperoksidi Perkadox PD50 S 1.2 paino-%

Sekoitettiin keskenään 10 grammaa PDMS-PEO oksaskopolymeeria ja 0.12 grammaa Perkadox PD50 S:ää. Massa kovetettiin +115 °C:n lämpötilassa ja 200 bar:in paineessa 5 minuuttia ja jälkikovetettiin +150 °C:ssa 2 tuntia.

20

Läpäisykokeet

Edellä mainituista kompositiotyypeistä A - J valmistettiin eri kompositioita, joiden PEO-ryhmien määrä vaihteli.

Kompositiotyypit A - G testattiin eri lääkeaineiden läpäisyneopeuden osalta.

25

Kokeissa käytettiin julkaisussa Yie W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker inc. New York and Basel 1987, sivu 173 kuvattua mittauslaitteistoa.

Lääkeaineen membraaninläpäisy mitatattiin diffuusiokam-
miolaitteistolla (Crown Glass Company), joka muodostuu
kahdesta säiliöstä (kammioista) ja niiden väliin vertikaali-
sesti kiinnitetystä tutkittavasta membraanista. Molemmat
5 säiliöt oli termостоitu yhdistetyllä vesivaipalla ja molem-
missa kammioissa oli magneettisekoitin. Toiseen säiliöön
(kammioon) lisättiin lääkeaineliuosta (luovuttajakammio) ja
toiseen pelkkää liuotinta (vastaanottajakammio) ilman
lääkeainetta. Kokeessa otettiin näytteitä vastaanottajakam-
10 miosta määrääjain ja korvattiin vastaavalla määrällä liuo-
tinta. Lääkeaineen pitoisuus näytteestä mitattiin nestekro-
matografisesti (HPLC). Lääkeaineen pitoisuuksista voidaan
laskea lääkeaineen läpäisy nopeus membraanin läpi. Kaikissa
mittauksissa kammioiden lämpötila oli 37 °C, ja membraanien
15 paksuus ja pinta-ala oli vakio.

Alla esitetyissä kokeissa mitattiin kahden eri lääkeaineen
läpäisy nopeus 0.4 mm paksuisen elastomeerimembraanin läpi
yllä kuvatun mittauslaitteiston avulla. Alla olevista
taulukkoista nähdään PEO-ryhmien määrän (paino-% ko. kompo-
20 sitioista) vaikutus eri lääkeaineiden läpäisy nopeuteen eri
kompositiotyypeistä valmistetuille elastomeereille. Taulu-
koissa on esitetty suhteelliset läpäisy nopeudet verrattuna
kaupalliseen silloitettuun silikatäytteiseen dimetyy-
lisiloksaani-vinyylimetyylisiloksaani elastomeeriin (M_n noin
25 400 000 g/mol).

Lääkeaine 1: Levonorgestrel

Kompositiotyyppi		PEO-pitoisuus paino-%	suhteellinen läpäisy nopeus
30	vertailu	0	1
	A	28.0	14.5
	B	3.8	1.5
	B	4.1	2.0
	B	5.0	2.3

Lääkeaine 2: 17- β -Estradiol

Kompositiotyyppi		PEO-pitoisuus paino-%	suhteellinen läpäisy nopeus
5	vertailu	0	1
	A	11.6	21.3
	A	26.4	110
	B	7.8	13.3
	B	9.8	24.4
10	C	3.4	4.6
	D	52.3	90.4
	E	11.4	7.7
	F	1.3	2.4
	G	0.5	1.4

Suoritettujen läpäisykokeiden perusteella kävi ilmi, että
15 kalvon lisääntyvä PEO määrä nostaa läpäisy nopeuden jokaisen
kompositiotyyppin osalta ja jokaisen testatun lääkeaineen
osalta riippumatta siitä, onko ko. lääkeaine hydrofiilinen
vai lipofiilinen.

Keksinnön mukainen elastomeerikompositio sopii hyvin esi-
20 merkiksi hormonaalista vaikutusta omaavien lääkeaineiden
läpäisy nopeuden säätelymiseen implantaateissa sekä kohdun-
sisäisissä ja emättimen sisäisissä laitteissa.

Tärkeimmät hormonaalista vaikutusta omaavat lääkeaineet
ovat esimerkiksi antiprogestiinit, progestiinit, estro-
25 diolit ja androgeenit.

Yllä mainitut keksinnön suoritusmuodot ovat vain esimerkke-
jä keksinnön mukaisen idean toteuttamisesta. Alan asiantun-
tijalle on selvää, että keksinnön erilaiset sovellutusmuo-
dot voivat vaihdella jäljempänä esitettävien patenttivaati-
30 musten puitteissa.

29

A 2

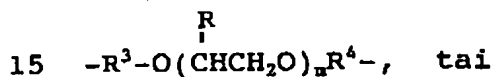
PATENTTIVAATIMUKSET

1. Lääkeaineiden läpäisynopeuden säätämiseen tarkoitettu siloksaanipohjainen vähintään yhtä elastomeeria ja mahdollista ei-silloitettua polymeeriä sisältävä elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että se sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä ja että polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät elastomeerissä tai polymeerissä polysiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pii-hiilisisidosten välityksellä, tai näiden esiintymismuotojen seoksena.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että se on polyalkyleenioksidiryhmiä sisältävistä polysiloksaaniyksiköistä koostuva elastomeeri.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että polyalkyleenioksidiryhmät ovat polyetyleenioksidiryhmiä (PEO-ryhmiä).
4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että polysiloksaaniyhmien kaava on
- $$-(SiR'R''O)_nSiR'R''-$$
- jossa R' ja R'' ovat
- osittain vapaita ryhmiä, jotka ovat samoja tai erilaisia ja jotka ovat alempi alkyyli- tai fenyyli-ryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituimaton, tai alkoksiterminoituja polyalkyleenioksidiryhmiä, joiden kaava on
- $$-R^3-O-\overset{R}{\underset{|}{CH}}-CH_2-O-alk,$$
- jossa alk on alkyyli-ryhmä, sopivasti metyyli, R on vety tai alempi alkyyli, R³ on suoraketjuinen tai haarautunut C₂ - C₆ -alkyyli ja m on 3...30,

- osittain vety- tai alkyleeniryhmien pohjista muodostuneita sidoksia muihin elastomeerissa oleviin polymeeriketjuihin, ja
 - mahdollisesti osittain reagoimatta jääneitä ryhmiä, kuten
- 5 vety, vinyyli tai vinyyliterminoitua alkeeni, ja
- q on 1...3000.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että vapaat R' ja R'' -ryhmät ovat alempi alkyyli-ryhmä, suositeltavasti metyyli.

- 10 6. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät elastomeerissa polyalkyleenioksidilohkojen muodossa, joiden kaava on



- jossa R on vety, alempi alkyyli tai fenyyli,
 R₁ on vety tai alempi alkyyli, R³ ja R⁴ ovat samoja tai
 20 erilaisia ja ovat suoraketjuisia tai haarautuneita C₂ - C₆ alkyyli-ryhmiä ja m on 3...30.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä että se koostuu kahdesta, toisiinsa lomittain sisään menevästä elastomeeristä, jolloin
- 25 - ensimmäinen elastomeeri sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä, ja että polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät mainituksa elastomeerissa polysiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituna oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pi-
- 30 hiilisidosten välityksellä, tai näiden esiintymismuotojen seoksena, ja että
- toinen elastomeeri on siloksaanipohjainen elastomeeri.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että toinen elastomeeri on polydimetyylisiloksaanipohjainen elastomeeri, joka mahdollisesti sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä.
- 5 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että toisen polydimetyylisiloksaanipohjaisen elastomeerin mahdolliset polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät polydimetyylisiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai
- 10 lohkot ovat sitoutuneet polydimetyylisiloksaaniyksikköihin pii-hiilidisosten välityksellä, tai näiden esiintymismuotojen seoksena.
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että se on seos, joka käsittää
- 15 - siloksaanipohjaisen elastomeerin, ja
- suoraketjuisen, polyalkyleenioksidiryhmiä sisältävän polysiloksaanikopolymeerin, jolloin polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät mainitussa polymeerissä polysiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina oksina, tai lohkoina, jolloin
- 20 mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pii-hiilidisosten välityksellä, tai näiden esiintymismuotojen seoksena.
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että polyalkyleenioksidiryhmät ovat poly-
- 25 etyleenioksidiryhmiä (PEO-ryhmiä).
12. Patenttivaatimuksen 10 tai 11 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että polysiloksaaniryhmien kaava on
- $$-(SiR'R''O)_nSiR'R''-$$
- 30 jossa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyli-ryhmä, tai fenyyli-ryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituoimaton,

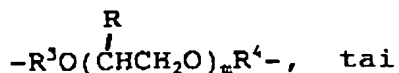
32.

tai alkoksiterminoituja polyalkyleenioksidiryhmiä, joiden kaava on

- 5
$$-R^3-O-(\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{O})_m-$$
 alk, jossa alk on alkyyliryhmä, sopivasti metyyli, R on vety tai alempi alkyyli, R³ on suora tai haarautunut C₂ - C₆ -alkyyliryhmä, m on 3...30, ja q on 1...3000.

- 10 13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että vapaat R' ja R'' -ryhmät ovat alempi alkyyliryhmä, suositeltavasti metyyli.

- 15 14. Patenttivaatimuksen 10 tai 11 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät suoraketjuisessa polysiloksaanipolymeerissa polyalkyleenioksidilohkojen muodossa, joiden kaava on



- 20 jossa R on vety, alempi alkyyli tai fenyyli, R₁ on vety tai alempi alkyyli, R³ ja R⁴ ovat samoja tai erilaisia ja ovat suoraketjuisia tai haarautuneita C₂ - C₆ alkyyliryhmiä ja m on 3...30.

- 25 15. Patenttivaatimuksen 10 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että siloksaanipohjainen elastomeeri koostuu polydimetyylisiloksaanista.

- 30 16. Jonkin patenttivaatimuksista 10 - 15 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että siloksaanipohjainen elastomeeri sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä ja että polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät elastomeerissä tai polymeerissä polysiloksaaniyksikköjen alkoksiterminoituina

oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin pii-hiillisidosten välityksellä, tai näiden esiintymismuotojen seoksena.

17. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 16 mukainen elastomeerikompositio, tunnettu siitä, että se sisältää täyteainetta, sopivasti amorfista silikaa.

18. Menetelmä lääkeaineiden läpäisynopeuden säätämiseen tarkoitetun polyalkyleenioksidiryhmiä sisältävän siloksaanipohjaisen elastomeerin valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) silloitetaan katalyytin läsnäollessa vinyylifunktionaalinen polymeerikomponentti ja hydridifunktionaalinen polymeerikomponentti, tai

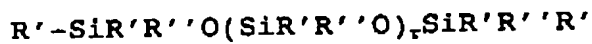
15 b) silloitetaan peroksidikatalyytin läsnäollessa polymeerikomponentti.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, tunnettu
siitä, että valitaan vinyylifunktionaalisen ja hydridifunk-
tionaalisen komponenttien määrät siten, että hydridien ja
kaksoisidosten moolimäärien suhde on vähintään 1.

20. Patenttivaatimuksen 18 tai 19 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että

I) vinyylifunktionaalinen polymeerikomponentti on

25 a) vinyylifunktionaalinen polysiloksaani, jonka kaava on



jossa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyli- tai fenyyli-ryhmä, tai jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituimaton, ja jossa osa substitueista R' ja/tai R'' on korvattu vinyyli-ryhmillä, ja r on 1...27000, tai

b) alkeeniterminoitu polysiloksaanipohjainen blokkikopo-

34

lymeeri, jonka kaava on

$T(AB)_xAT$ (I), jossa

5 $A = -(SiR'R''O)_qSiR'R''-$, jossa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyliryhmä tai fenyyli-ryhmä, jolloin mainittu alkyyl- tai fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituimaton;

B on polyalkyleenioksidi, jonka kaava on

10 $-R^3O(\overset{R}{\underset{|}{CHCH_2O}})_mR^4-$, tai

$-\overset{R_1}{\underset{|}{CH_2}}\overset{R}{\underset{|}{CH}}COO(\overset{R}{\underset{|}{CHCH_2O}})_n\overset{R_1}{\underset{|}{COCHCH_2}}-$ ja T on

$R^1O(\overset{R}{\underset{|}{CHCH_2O}})_mR^3$, tai

15 $CH_2=\overset{R_1}{\underset{|}{C}}COO(\overset{R}{\underset{|}{CHCH_2O}})_n\overset{R_1}{\underset{|}{COCHCH_2}}-$

jossa

20 R on vety, alempi alkyyl- tai fenyyli-, R_1 on vety tai alempi alkyyl-, R^3 ja R^4 ovat samoja tai erilaisia ja ovat suoraketjuisia tai haarautuneita $C_2 - C_6$ -alkyyli-ryhmiä, R^1 on suoraketjuinen tai haarautunut $C_2 - C_6$ -alkyleeniryhmä, m on 3...30, n on 1...3000, ja x on 0...100, tai

25 c) vinyylifunktionaalinen polysiloksaanikopolymeeri, jonka kaava on

$R'-SiR'R''O(SiR'R''O)_x(SiR'R''O)_ySiR'R''-R'$

- jossa ensimmäisessä lohkoissa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyliryhmä, tai fenyyli-ryhmä,

5 - jossa toisessa lohossa R' on alempi alkyyli-ryhmä, tai
alkoksiterminoitu polyalkyleenioksidiryhmä, jonka kaava
on

10 $-R^3-O-(\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{alk}$, jossa alk on alkyyliryhmä, sopi-
vasti metyyli, R^3 on suora tai haaraunut $\text{C}_2 - \text{C}_6$ -al-
kyyliryhmä, R on vety tai alempi alkyyliryhmä ja m on
3...30, tai R' on fenyyli- tai fenyyli- tai fenyyli- tai fenyyli-
15 jolloin mainittu alkyyliryhmä voi olla substituoitu tai substitu-
oimaton, ja R'' on alempi alkyyliryhmä, jolloin mainittu alkyyliryhmä voi olla
substituoitu tai substituoitu ja p on 1...5000, tai

d) dialkyleenietteri, jonka kaava on

20
$$R^1-O-\overset{\overset{R}{|}}{(CH_2CH_2O)}_n-R^2$$

jossa R on vety tai alempi alkyyli, R¹ ja R² ovat samoja tai erilaisia suoraketjuisia tai haarautuneita C₂ - C₆ - alkyleeniryhmiä ja m on 3...30, tai

25 e) seos vähintään kahdesta edellä mainitusta komponentista a) - d), ja että

II) hydridifunktionaalinen polymeerikomponentti on

a) hydridifunktionaalinen polysiloksaanikopolymeeri,
joka voi olla suoraketjuinen, haarautunut tai syklinen,
tai

b) hydriditerminoitu polysiloksaanipohjainen blokkikopolymeri, jonka kaava on

36

$T(BA)_x BT$ (II), jossa

$T = H-SiR'R''O(SiR'R''O)_q SiR'R''-$,

$A = -SiR'R''O(SiR'R''O)_q SiR'R''-$, jossa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyli- tai fenyyli-ryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituimaton;

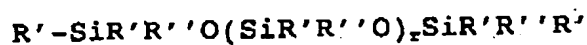
B on polyalkyleenioksidi, jonka kaava on



15 jossa R on vety, alempi alkyyli tai fenyyli, R_1 on vety tai alempi alkyyli, R^3 ja R^4 ovat samoja tai erilaisia ja ovat suoraketjuisia tai haarautuneita $C_2 - C_6$ -alkyyli-ryhmiä, m on $3 \dots 30$, q on $1 \dots 3000$, ja x on $0 \dots 100$, tai

c) edellä mainittujen komponenttien a) ja b) seos.

20 21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että hydridifunktionaalinen polysiloksaanikopolymeeri on suoraketjuinen, ja että sen kaava on



25 jossa R' ja R'' ovat samoja tai erilaisia ja ovat alempi alkyyli-ryhmä, tai fenyyli-ryhmä, jolloin mainittu alkyyli- tai fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituimaton, ja jossa osa substituentaista R' ja/tai R'' on korvattu vedyllä, ja r on $1 \dots 27000$.

22. Jonkin patenttivaatimuksista 18 - 21 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vinyylifunktionaalinen polymeeri-

37

komponentti sisältää täyteainetta, sopivasti amorfista
silikaa.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

L3

(57) TIIVISTELMÄ

Keksinnön kohteena on lääkeaineiden läpäsynopeuden säätämiseen tarkoitettu siloksaanipohjainen vähintään yhtä elastomeeria ja mahdollista ei-silloitettua polymeeriä sisältävä elastomeerikompositio. Tunnusomaista on, että se sisältää polyalkyleenioksidiryhmiä ja että polyalkyleenioksidiryhmät esiintyvät elastomeerissä tai polymeerissä polysiloksaaniyksikköjen alkoksiteerminoituna oksina, tai lohkoina, jolloin mainitut oksat tai lohkot ovat sitoutuneet polysiloksaaniyksikköihin piihiilisiidosten välityksellä, tai näiden esiintymismuotojen seoksena.

Keksintö koskee myös mainitun elastomeerikomposition valmistusmenetelmiä.

24

(57) SAMMANDRAG

Uppfinningen gäller en siloxanbaserad elastomerkomposition avsedd för reglering av penetreringshastigheten hos läkemedel, varvid elastomerkompositionen innehåller minst en elastomer och eventuellt en icke-tvärbunden polymer. Kännetecknande är, att den innehåller polyalkylenoxidgrupper och att polyalkylenoxidgrupperna förekommer i elastomeren eller i polymeren såsom alkoxiterminerade förgreningar i polysiloxanenheterna, eller såsom block, varvid nämnda förgreningar eller block är bundna till polysiloxanenheterna medelst kisel-kol -bindningar, eller såsom en blandning av dessa förekomstformer.

Uppfinningen gäller också framställningsmetoder för nämnda elastomerkomposition.